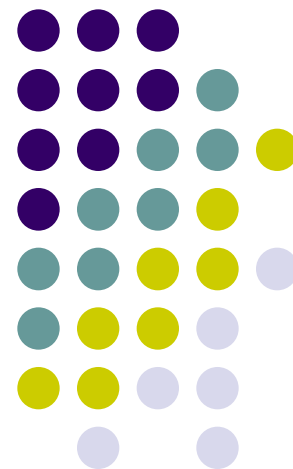
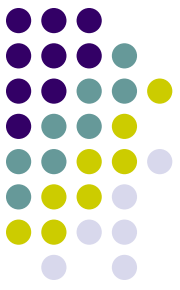


# Нейрогенез мозку

Тарас Волошин





Тепер ми вже не можемо  
сказати "не хвилюйся, нервові  
клітини не відновлюються..."  
тому, що вони - відновлюються!!

## **Neurogenesis in the Adult Brain**

**Fred H. Gage** *Laboratory of Genetics,  
The Salk Institute, La Jolla, California*

«A milestone is marked in our understanding of the brain with the recent acceptance, contrary to early dogma, that the adult nervous system can generate new neurons.»

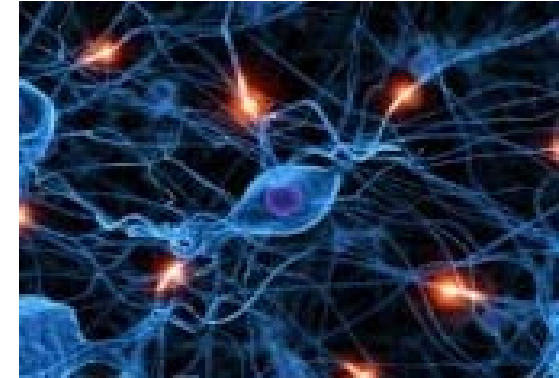
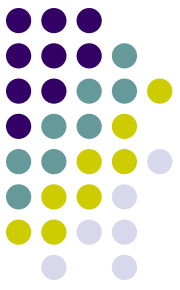


# Історія нейрогенезу

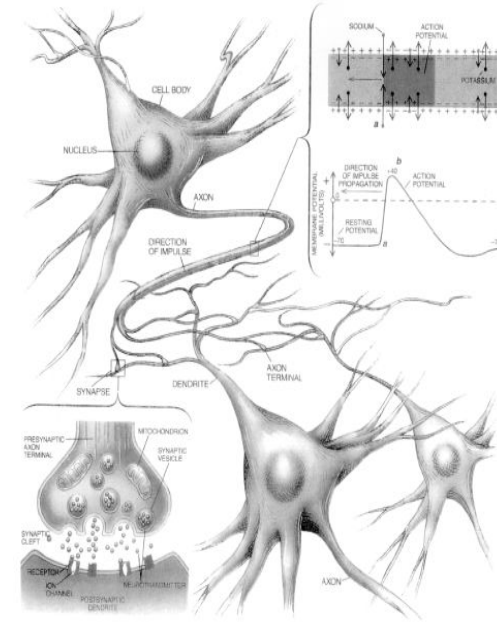


- відомо, що нові клітини утворюються зі стовбурових протягом усього життя в крові та шкірі людини
- у комах, риб та амфібій нервові клітини поділяються протягом усього життя.
- Давно відомо також, що мікроглія, астроцити і олігодендроцити можуть поділитись в дорослих і відповідати на травму поділом

- залишались рефрактерними до реплікації лише нервові клітини...
- Однією з причин, чому дорослий мозок не міг реплікувати нові нейрони, вважалась складність будови більшості нейронів з їх дендритними розгалуженнями і полісинаптичними аксональними комбінаціями.



- Нейрони вважались кінцево-диференційованими і нездатними до вступу в новий клітинний цикл і поділу.



- Як буде новоутворений нейрон з новими аксонами і дендритами функціонально інтегруватись в мозок без зміни зв'язків?- вважали тоді.

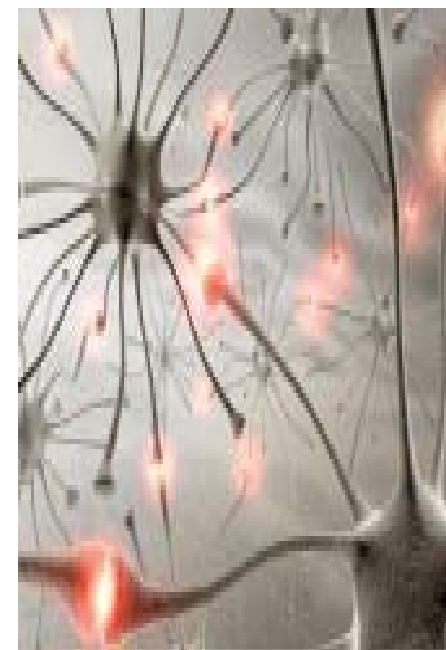


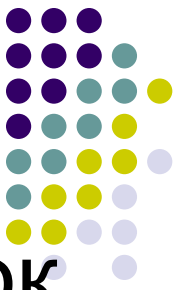
# Відкриття явища пластичності

• 1949 рік- Теорія пластичності запропонована Donald Hebb, який першим висловив можливість «посилення синапсів» без структурної реорганізації.



• 1965 р.- Joseph Altman і DAS запропонували теорію структурної пластичності, тобто власне нейрогенезу (“деякі клітини мозку поділяються на морфологічно подібні до нейронів клітини”)



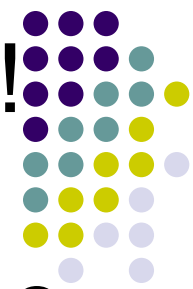


1985р. – А. Bjorklund і F. Gage - при  
введені клітин плода в дорослий мозок  
вони не гинуть, а виживають і  
диференціюються. /Science



1994р. – S. Dunnett  
і А. Bjorklund вивчили, що  
нововведені клітини  
можуть сприймати  
і відсилати інформацію





- 1992 рік - революція в нейрогенезі!!!
- Reynolds and Weiss; Richards et al. 1992 – дослідили наявність нейрогенезу в субвентрикулярній зоні,
- Gage et al., 1995; Palmer et al., 1997 – в зубчастій звивині гіпокампу.





2007 рік-дослідники(NINDS)  
довели, що мозок може  
генерувати нові нейрони,  
які є функціонально  
активними- покращують  
когнітивні функції.

«Це дослідження показує,  
що мозок має додаткові  
резерви для відновлення  
після ураження. Отже,  
нейрон не гине назавжди», -

Flora Vaccarino, M.D. of  
Yale University





- Доведено, що в дорослому віці нові нейрони постійно з'являються в двох регіонах мозку :
- Субвентрикулярна чи Субепендимна зона (Subventricular zone, SVZ)
- Субгранулярна зона – частина зубчатої звивини гіпокампу. (Subgranular zone, SGZ)

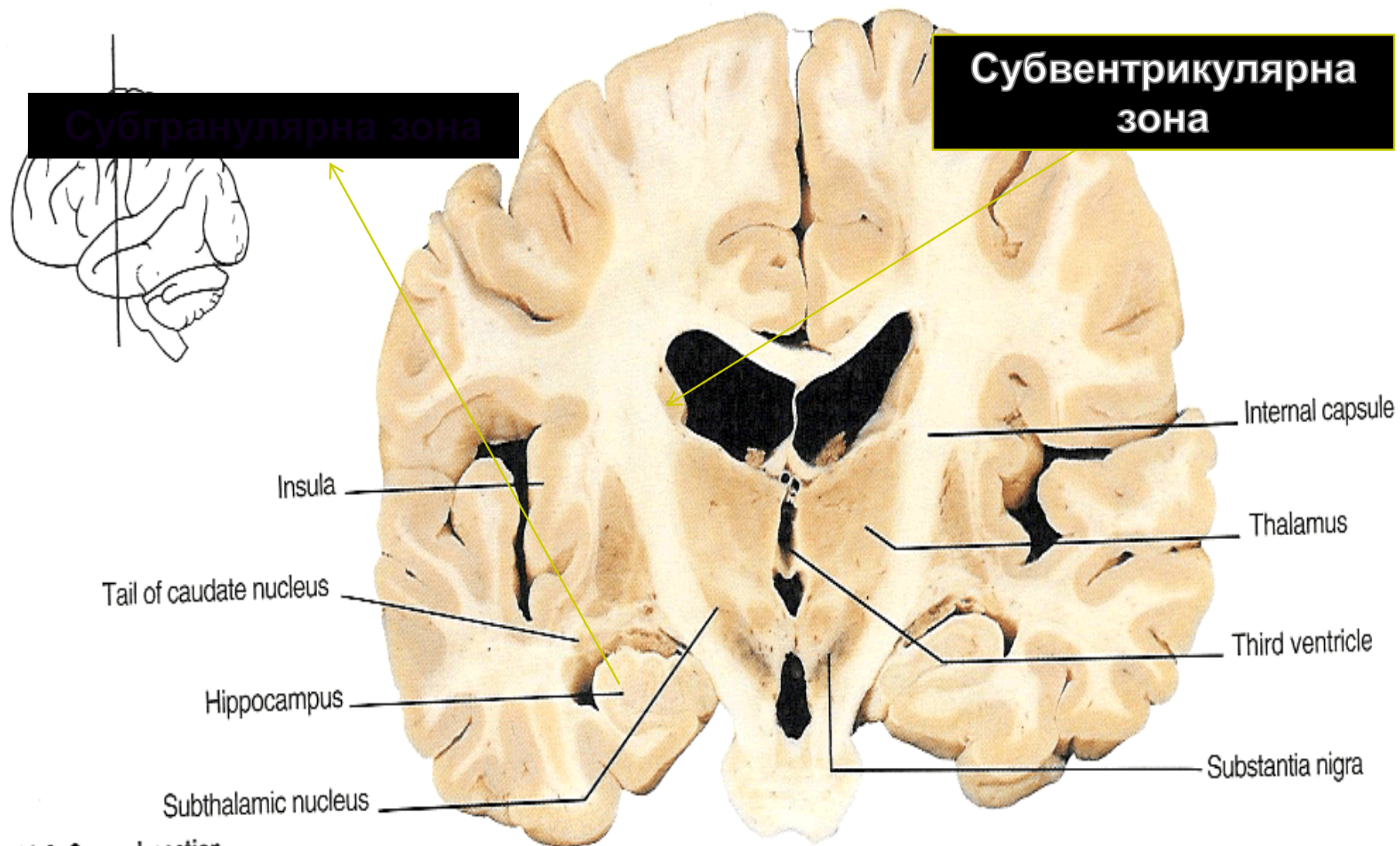
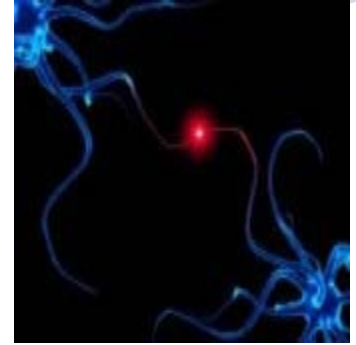
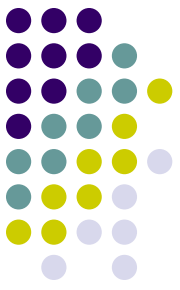


Fig. 10.9 Coronal section.



- В субвентрикулярній зоні виділяють 4 типи клітин:
- Проліферуючі нейробласти типу А об'єднуються в ланцюжки і мігрують в напрямі до нюхової цибулини.
- Повільно проліферуючі клітини типу В утворюють гліальні трубки, всередині яких проходить міграція нейробластів типу А.
- Активно проліферуючі клітини типу С утворюють скопичення між ланцюжками з А клітин.
- Ворсинчаті епендимоцити типу Е стимулюють продукцію ліквору.



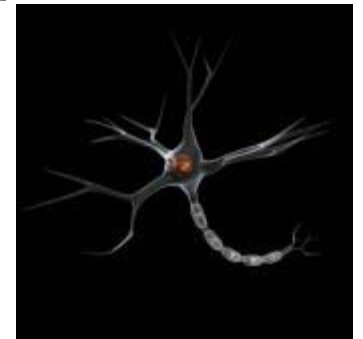
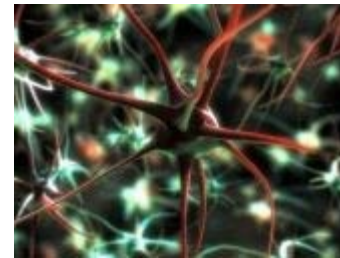
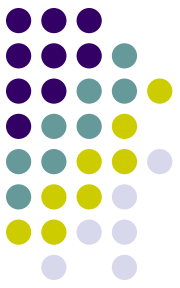


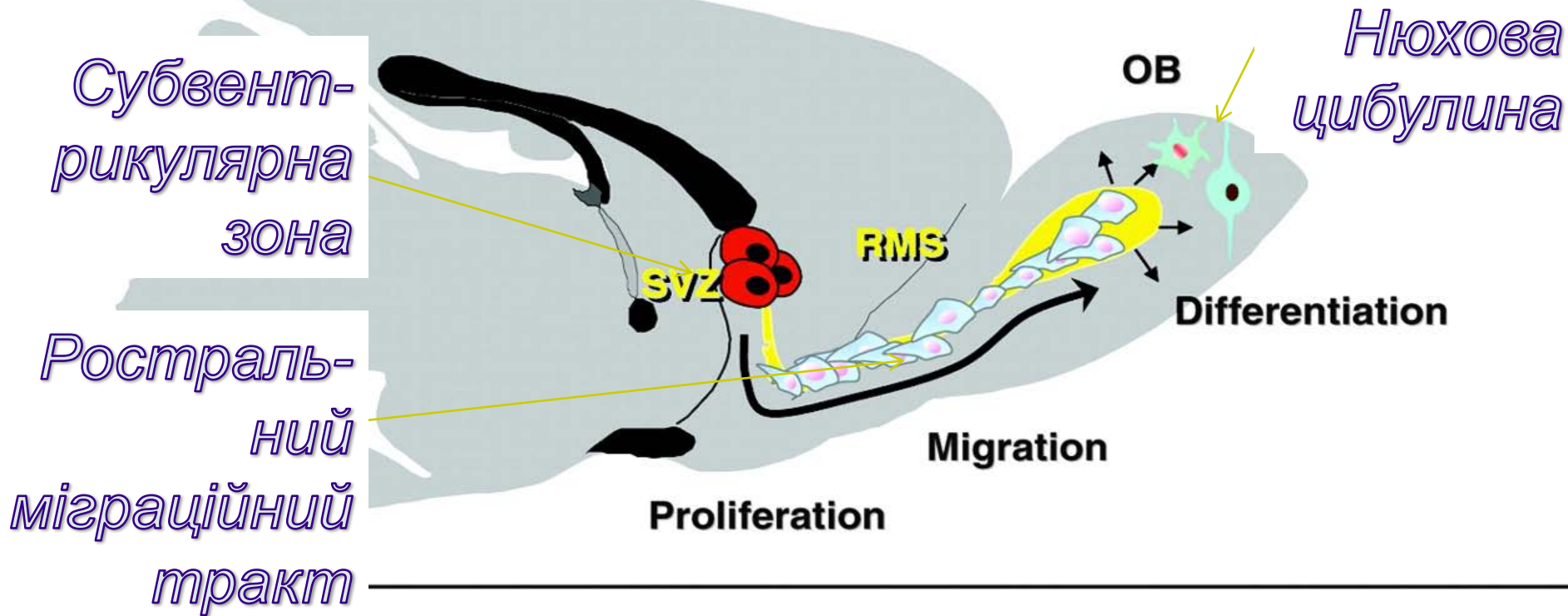
Ростральний міграційний потік (англ. rostral migratory stream, RMS) — шлях, по якому нейробласти мігрують з субвентрикулярної зони в нюхову цибулину. Це займає 2-6 діб.



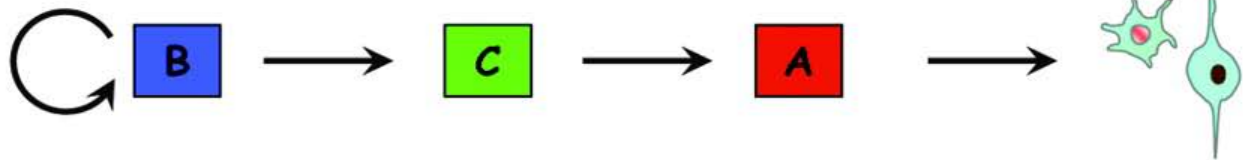
Зародження нових клітин в субвентрикулярній зоні і їх міграція по ростральному міграційному потоці проходить протягом усього життя людини.

- Групи нейробластів мігрують ланцюжками по гліальних трубках, утворених клітинами типу В, астроцитами та їх відростками
- Досягнувши середини нюхової цибулини, ланцюжки розпадаються і клітини починають радіальну міграцію /Alvarez- Buulla/
- Так вони досягають верхніх клітинних шарів, де проходить кінцева диференціація





*Neuronal lineage*



*Cell identity*

SVZ astrocyte  
Putative stem cell

Transit amplifying  
progenitor

Migrating  
neuroblast

Immature and  
mature neurons

*Identified markers*

GFAP  
Vimentin  
Nestin

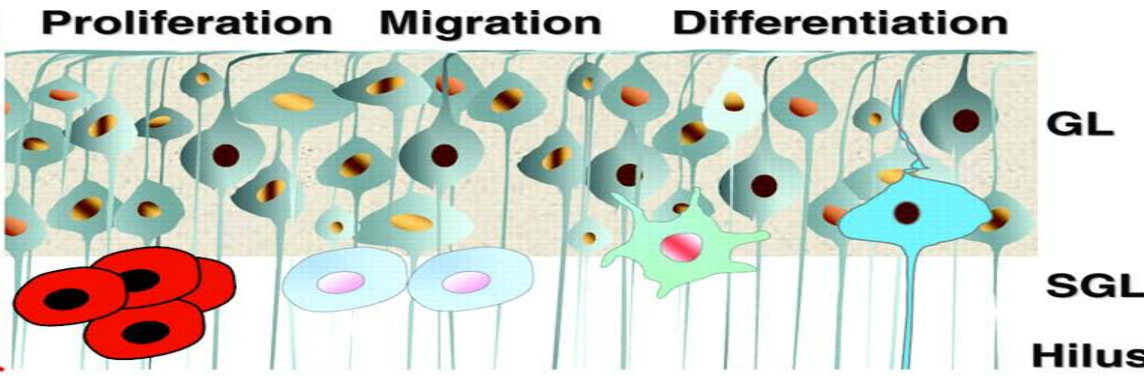
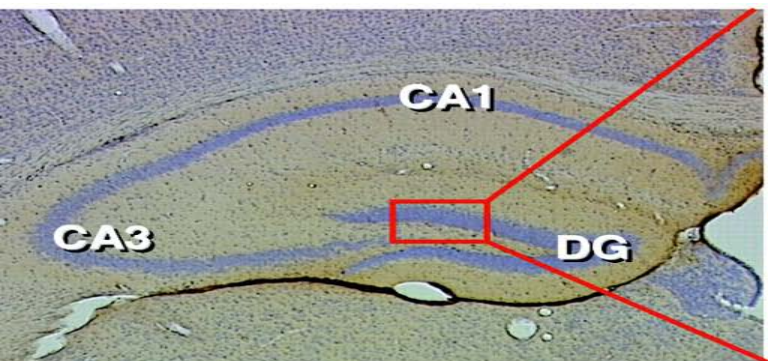
Dlx2  
Nestin

PSA-NCAM  
Dlx2  
Tuj1  
Hu

DCX, calretinin  
NeuN  
TH  
Calbindin  
GAD65

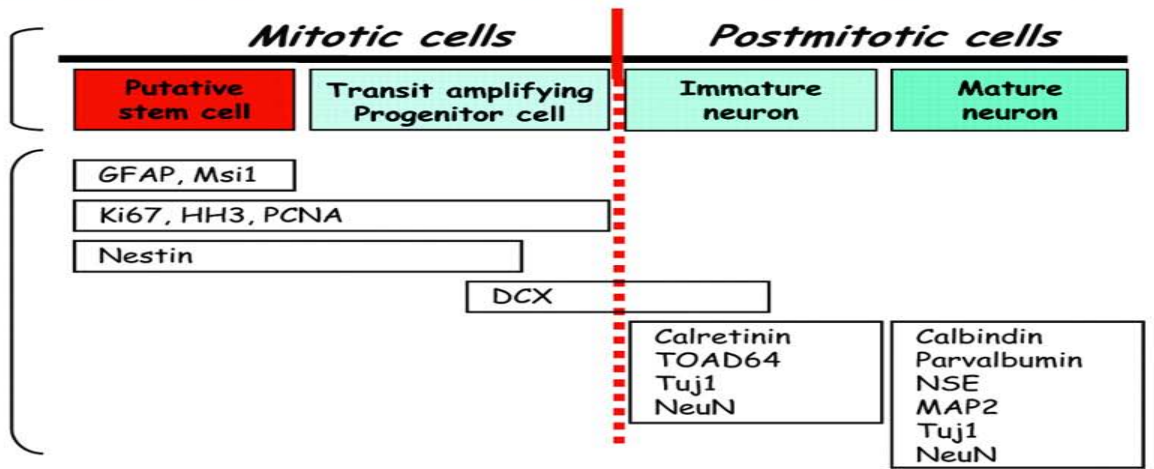


● субгранулярна зона (англ. Subgranular zone, SGZ) — область мозку, розміщена між шаром гранулярних клітин і воротами зубчатої звивини гіпокампу. В субгранулярній зоні проходить постнатальний («дорослий») нейрогенез .



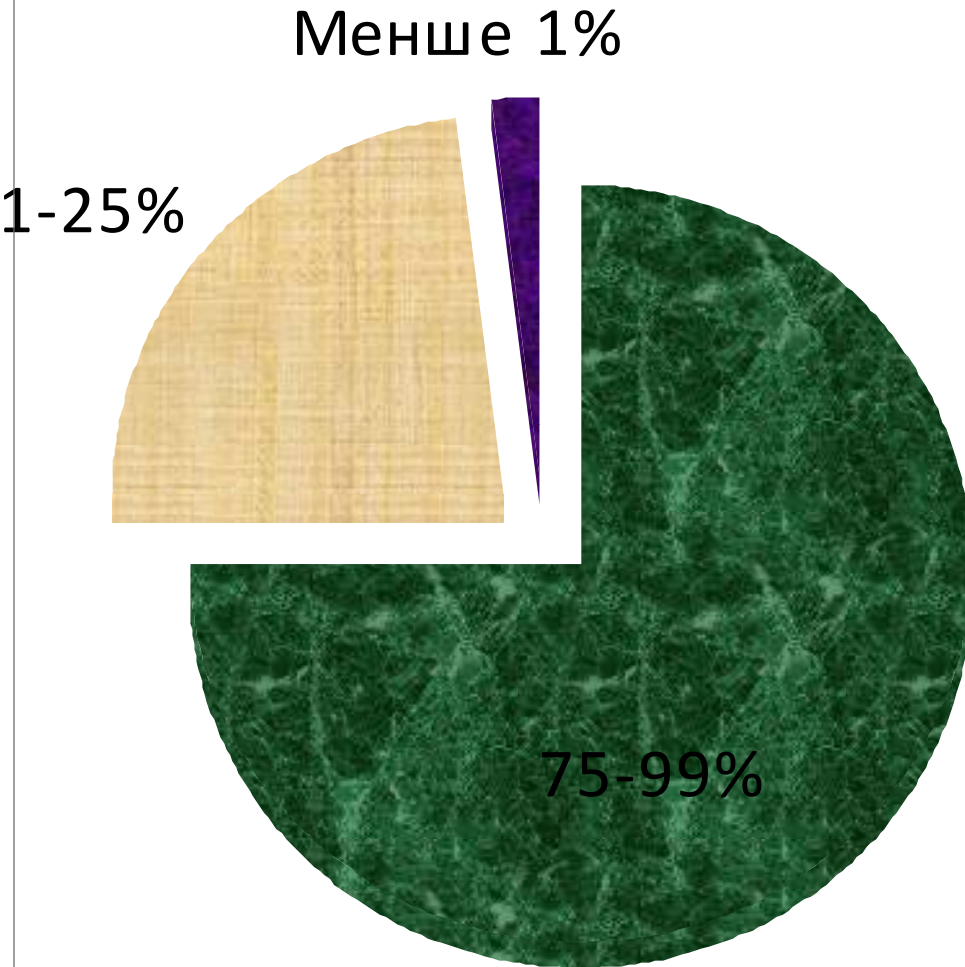
*Stages of neuronal development*

*Markers of neuronal development*





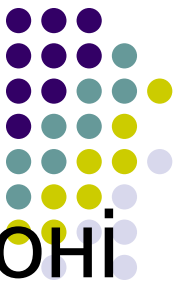
# новоутворені нейрони



■ ГАМК-ергічні гранулярні інтернейрони G C s

■ перигломерулярні інтернейрони

■ допамінергічні перигломерулярні інтернейрони



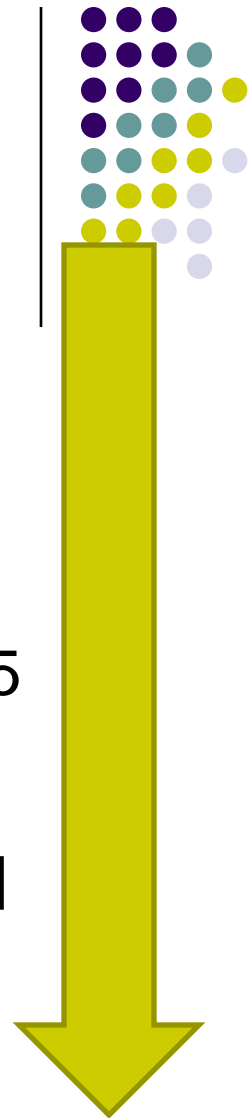
- За добу утворюється:
- 30 тисяч нейронів в субвентрикул. зоні
- 3-9 тисяч в субгранулярній зоні.
  
- 10 тисяч ГАМК-ергічних нейронів, 100 перигломерулярних нейронів, більше 60 допамінергічних нейронів виживають і додаються до *bulbus olfactorius* щодня.

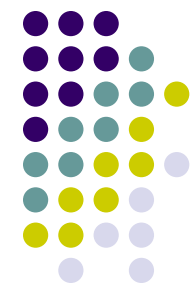
Cameron HA and McKay RD. J Comp Neurol  
Winner B, Eur. Neuroscience

- Та як можна використати знання нейрогенезу? Що на нього впливає?

- Пригнічують нейрогенез :

- Кортикостероїди Cell Mol Neurobiol 1993
- NMDA- субтип глутамату J Neurosci 1995
- Стрес (дисстрес) інгібує нейрогенез в гіпокампі, вперше описали McEwen і Gould з унів. Рокфеллера. Вивчено, що люди з емоційними розладами мають менший за розміром гіпокамп в порівнянні зі здоровими.
- Знижується з віком

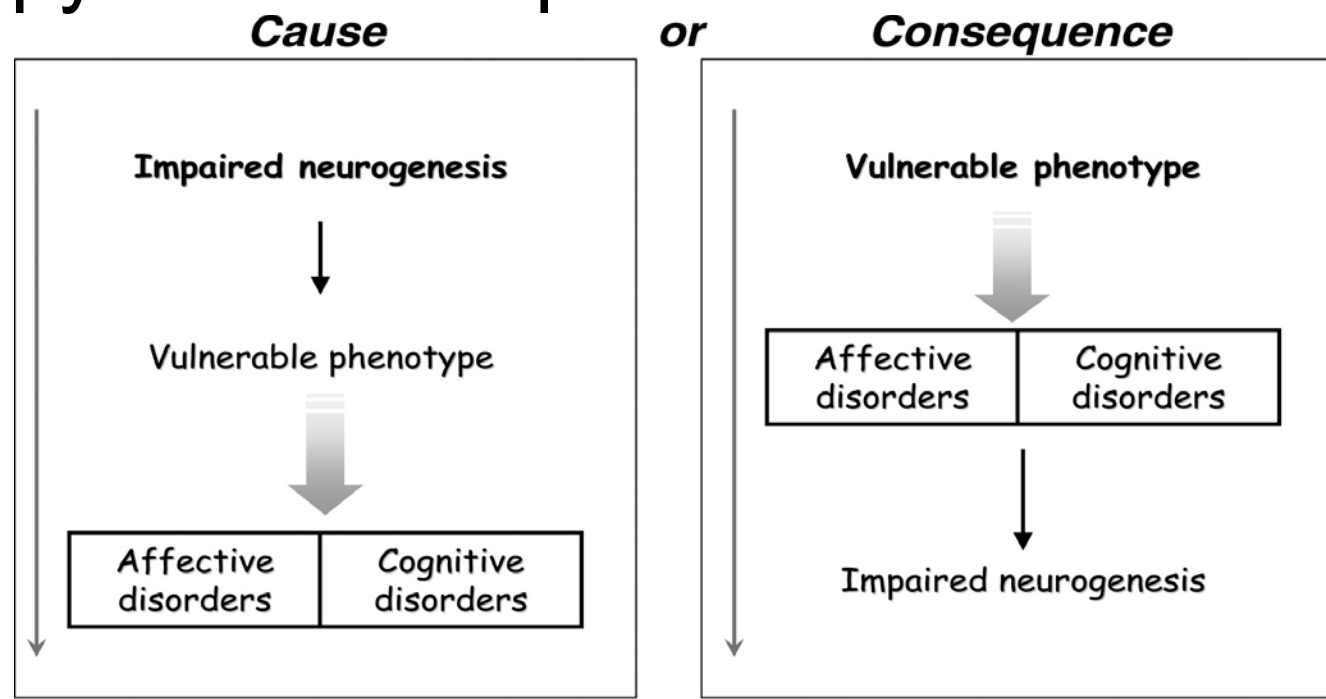




Доведено, що ще перед клінічними проявами при паркінсонізмі та хв.

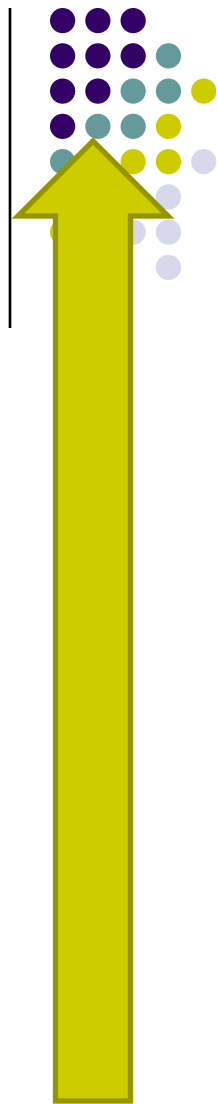
Альцгеймера порушується нюх- можливо є зв'язок між порушенням нейрогенезом в

нюховій  
цибулинні і  
цими  
захворюван  
нями?

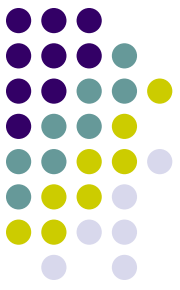


□ Genetic x Environmental makeup  
→ Life-span  
⇒ From homeostasis to allostasis and pathology

- **Посилюють нейрогенез:**
- естрогени Henderson VW 2000
- нейростероїди Baulieu EE and Robel P. 1997 - посилюють проліферацію
- Оксид азоту Moreno-Lopez B, Noval JA 2000 – посилює проліферацію і міграцію
- А також докілья, віт.Е, такі хвороби як інсульт, епілепсія, еустрес, сон.
- Антидепресанти Sahay & Hen, 2007-стимулюють нейро- і гліогенез.
- Фізичні вправи, активні та пасивні  
Exercise is brain food Dev Neurorehabil. 2008 Sep

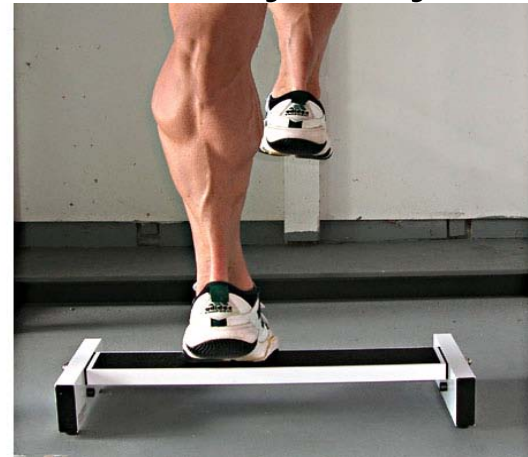


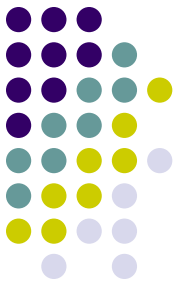
# Kennedy Krieger Institute, Baltimore:



є окремо адаптовані ділянки, які контролюють кожну ногу, і окремо існують ділянки, що контролюють рухи ногою, наприклад вперед і назад. Це протирічить минулим знанням про те, що рухи ногою контролюються єдиним шляхом.

- Є центри, відповідальні за вперед-вперед, вперед-назад, вліво-вперед і вліво-назад ходьбу.
- Що особливо важливо - ці ділянки можуть бути окремо треновані при реабілітаційному лікуванні.





**Дякую за увагу**